

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 2000038350 A
(43) Date of publication of application: 08.02.2000

(51) Int. Cl. A61K 45/00	
A61P 3/10, A61K 31/437, A61K 31/4375, A61K 31/4985, A61K 31/519, A61K 31/5365 // C07D239/94, C07D401/04, C07D471/04, C07D487/04, C07D495/04, C07D498/04	
(21) Application number: 11136173	(71) Applicant: YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD
(22) Date of filing: 17.05.1999	(72) Inventor: KIYOO KOJI TANAKA HIROSHI GOTO SHINJI AMANO YUSAKU
(30) Priority: 18.05.1998 JP 10135673	

(54) DIABETES THERAPEUTIC DRUG

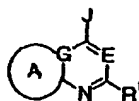
(2,4,6-trimethyl-phenyl)thieno[3,4-d]pyrimidine or the like, as an active ingredient.

(57) Abstract:

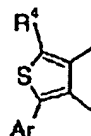
COPYRIGHT: (C)2000,JPO

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a diabetes therapeutic drug having a new action mechanism free from adverse drug reactions by including a corticotropin-releasing factor receptor antagonist as an active ingredient.

SOLUTION: This diabetes therapeutic drug is obtained by including a corticotropin-releasing factor receptor antagonist, suitably a compound of formula I {E is N or C-R⁹ (R⁹ is H, an alkyl or the like); G is C or N; R¹ is H, an alkyl or the like; J is NR²R³ (R² and R³ are each H, an alkyl or the like) or OR¹⁰ (R¹⁰ is an alkyl or the like); cyclic ring A is a fused thiophen ring or the like of formula II [Ar is a (substituted) aryl or a (substituted) heteroaryl; R⁴ is H, an alkyl or the like] or the like}, concretely 4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,5-dimethyl-7-



I



II

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-38350

(P2000-38350A)

(43) 公開日 平成12年2月8日 (2000.2.8)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームト* (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 3/10		31/00	6 0 3 N
A 6 1 K 31/437		31/435	6 0 5
31/4375			6 0 6
31/4985		31/495	6 0 5
審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 24 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-136173
(22) 出願日 平成11年5月17日 (1999.5.17)
(31) 優先権主張番号 特願平10-135673
(32) 優先日 平成10年5月18日 (1998.5.18)
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000006725
吉富製薬株式会社
大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
(72) 発明者 清尾 康志
埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富
製薬株式会社創薬研究所内
(72) 発明者 田中 寛
埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富
製薬株式会社創薬研究所内
(74) 代理人 100066304
弁理士 高宮城 勝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糖尿病治療薬

(57) 【要約】

【課題】 従来の糖尿病治療薬の副作用を回避する糖尿病治療薬を開発するため、新規な作用機序による血糖降下薬を提供することを目的とする。

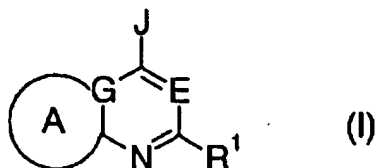
【解決手段】 4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-チエノ〔3,4-d〕ピリミジンなどのCRF受容体アンタゴニストが血糖降下作用を有し、新規な作用機序による糖尿病治療薬として有用であることが見出された。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 CRF受容体アンタゴニストを有効成分とする糖尿病治療薬。

【請求項2】 CRF受容体アンタゴニストが一般式 (I)

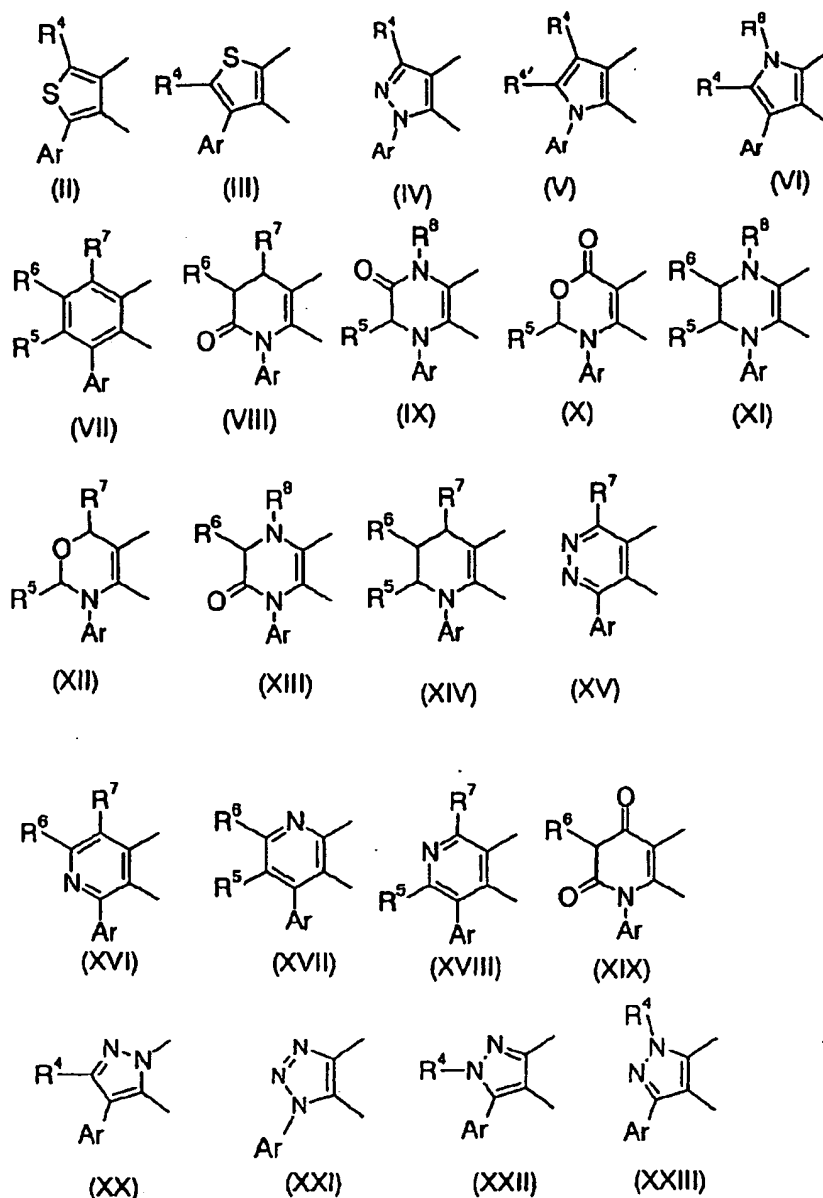
【化1】



により表される化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である請求項1記載の糖尿病治療薬。上記式中、各記号の定義は次の通りである。EはNまたはC-R⁹（式中、R⁹は水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシを示す。）を示す。GはCまたはNを示す。R¹は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミ

ノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリル、またはアルキルチオを示す。JはNR²R³（式中、R²およびR³は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコシカルボニルアルキルを示すか、あるいはR²およびR³は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。）またはOR¹⁰（式中、R¹⁰はアルキル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルキルを示す。）で表される基を示す。環Aは下記式 (II) ~ (XXIII)

【化2】



により表される縮合チオフェン環、縮合ピラゾール環、縮合ピロール環、縮合トリアゾール環、縮合ベンゼン環、縮合ピリジン環、縮合ピリダジン環、縮合オキサジン環および縮合ヒラジン環部を表す。Arは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1~3個有するか、もしくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。R⁴、R^{4'}、R⁵、R⁶およびR⁷は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲ

ン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。また式(V)において、R⁴、R^{4'}は結合して、-CH=CH-CH=CH-または-CH₂CH₂CH₂CH₂-を形成することもできる。R⁸は水素、アルキル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルキルを示す。

【請求項3】 一般式(I)が次に示す範囲の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である請求項2記載の糖尿病治療薬。EはNを示す。GはCを示す。R¹は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラールキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリル

またはアルキルチオを示す。Jは $\text{NR}^2 \text{R}^3$ (式中、 R^2 および R^3 は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラールキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいは R^2 および R^3 は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。)を示す。環Aは式(II)または式(VII)で表される基を示す。Arは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1~3個有するか、もしくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。

【請求項4】 一般式(I)が次に示す範囲の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である請求項2記載の糖尿病治療薬。EはNを示す。GはCを示す。 R^1 は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラールキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリル、またはアルキルチオを示す。Jは $\text{NR}^2 \text{R}^3$ (式中、 R^2 および R^3 は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラールキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいは R^2 および R^3 は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。)を示す。環Aは式(V)で表される基を示し、 R^4 、 R^4' は結合して、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を形成する。

【請求項5】 CRF受容体アンタゴニストが、4-

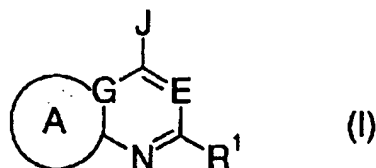
(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)チエノ[3,4-d]ピリミジン、その医薬上許容されうる塩または水和物である請求項1記載の糖尿病治療薬。

【請求項6】 CRF受容体アンタゴニストが、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール、その医薬上許容されうる塩または水和物である請求項1記載の糖尿病治療薬。

【請求項7】 CRF受容体アンタゴニストが、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、その医薬上許容されうる塩または水和物である請求項1記載の糖尿病治療薬。

【請求項8】 一般式(I)

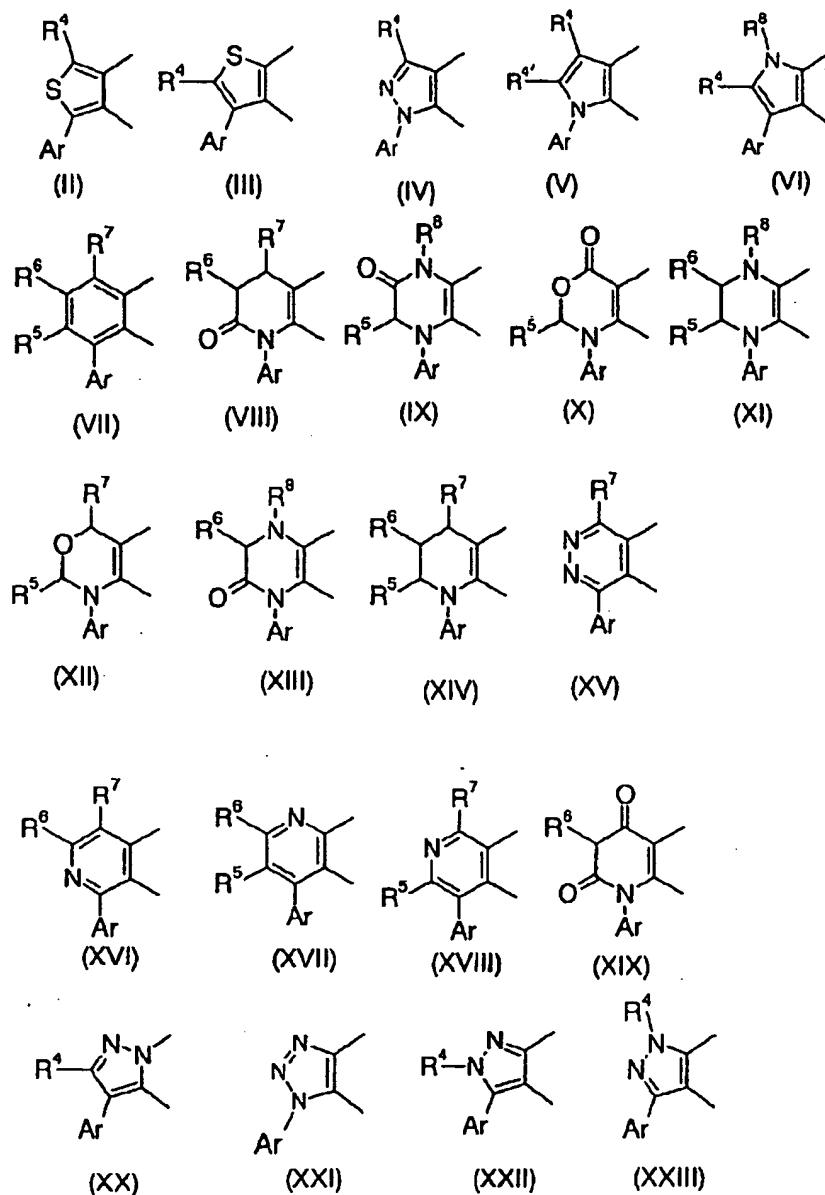
【化3】



(II)

により表される化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物を有効成分とする糖尿病治療薬。上記式中、各記号の定義は次の通りである。EはNまたは $\text{C}-\text{R}^9$ (式中、 R^9 は水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシを示す。)を示す。GはCまたはNを示す。 R^1 は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラールキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリル、またはアルキルチオを示す。Jは $\text{NR}^2 \text{R}^3$ (式中、 R^2 および R^3 は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラールキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいは R^2 および R^3 は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。)または OR^{10} (式中、 R^{10} はアルキル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルキルを示す。)で表される基を示す。環Aは下記式(II)~(XXIII)

【化4】



により表される縮合チオフェン環、縮合ピラゾール環、縮合ピロール環、縮合トリアゾール環、縮合ベンゼン環、縮合ピリジン環、縮合ピリダジン環、縮合オキサジン環および縮合ピラジン環部を表す。Arは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1～3個有するか、もしくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。R⁴、R^{4'}、R⁵、R⁶およびR⁷は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲ

ン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。また式(V)において、R⁴、R^{4'}は結合して、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を形成することもできる。R⁸は水素、アルキル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルキルを示す。

【請求項9】 一般式(I)が次に示す範囲の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である請求項8記載の糖尿病治療薬。EはNを示す。GはCを示す。R¹は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリル

またはアルキルチオを示す。JはNR² R³ (式中、R² およびR³ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいはR² およびR³ は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。)を示す。環Aは式(II)または式(VII)で表される基を示す。Arは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1~3個有するか、もしくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。R⁴、R⁵、R⁶ およびR⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。

【請求項10】 一般式(I)が次に示す範囲の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である請求項8記載の糖尿病治療薬。EはNを示す。GはCを示す。R¹ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリル、またはアルキルチオを示す。JはNR² R³ (式中、R² およびR³ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいはR² およびR³ は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。)を示す。環Aは式(V)で表される基を示し、R⁴、R^{4'}は結合して、-CH=CH-CH=CH-または-CH₂CH₂CH₂CH₂-を形成する。

【請求項11】 一般式(I)の化合物が、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)チエノ[3,4-d]ピリミジン、その医薬上許容される塩または水和

物である請求項8記載の糖尿病治療薬。

【請求項12】 一般式(I)の化合物が、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール、その医薬上許容される塩または水和物である請求項8記載の糖尿病治療薬。

【請求項13】 一般式(I)の化合物が、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、その医薬上許容される塩または水和物である請求項8記載の糖尿病治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は糖尿病治療に用いることのできるコルチコトロピン放出因子(CRF)受容体アンタゴニストを有効成分とする血糖降下薬に関する。

【0002】

【従来の技術】 国際特許出願公開WO95/34563, WO94/13643, WO94/13677, WO94/13676, WO97/29110, WO95/33750, WO96/35689, WO98/8846, WO98/8847, WO97/29109の各公報にはCRF受容体アンタゴニスト活性を有し、コルチコトロピン放出因子により促進または誘因される疾患の治療、または関節炎、喘息およびアレルギーといった炎症性疾患、不安、抑鬱、疲労症候群、頭痛、疼痛、癌、クローン病、痙攣性結腸および過敏性結腸を含む過敏性腸症候群、免疫機能不全、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、胃腸疾患、神経性食欲不振のごとき食事障害、出血性ストレス、薬物およびアルコール禁断症状、薬物中毒、ストレス誘発性精神病的エピソード、不妊症、頭部外傷、脊髄外傷、虚血性ニューロン損傷、甲状腺機能障害症候群、てんかん、発作、筋肉けいれん、尿失禁、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症などの疾患の治療薬として用いる縮合ピリミジンおよび縮合ピリジン化合物が開示されている。

【0003】 また、現在出願係属中のPCT国際特許出願第PCT/J P97/04782号にはCRF受容体アンタゴニスト活性を有し、特に、ヒトにおけるうつ病、摂食障害、アルツハイマー病、分裂病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、そう病、心身症、老年痴呆、パニック障害、脳卒中、炎症(自己免疫疾患、例えば慢性関節リウマチ)、疼痛、肥満、ジルデラツレーット病、アルコール依存、更年期障害、月経前症候群の治療薬として、また心循環器系薬(降圧剤等)、免疫賦活薬、免疫抑制薬、ICU(集中治療室)治療患者の病態改善薬として使用することができる縮合ピリミジン化合物が記載されている。しかしな

から、上記のいずれの明細書にもCRF受容体アンタゴニスト活性を有する化合物が糖尿病の治療に使用できることについては何ら記載はない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】糖尿病は多くの合併症を伴う重篤な疾患である。代表的な合併症としては網膜症、心臓病、脳卒中、腎不全、神経障害、動脈硬化症、高血圧症、高脂血症などがある。これらは患者の生活能力を重度に侵害し、生命をも危険にさらす場合も多い。糖尿病患者数は増加傾向にある。この背景には人口の高齢化、食生活の変化、生活スタイルの変化などが要因として存在する。すなわち糖尿病患者の増加は極めて現代的な現象である。例えば現在日本ではその患者数は500万から600万人にも達するといわれている。また、その数は今後も増加することが予想される。糖尿病にはインスリン依存型(1DDM)とインスリン非依存型(NIDDM)の2種に大別される。全糖尿病患者数の約90～95%は後者のNIDDMである。NIDDMの患者には40歳過ぎの成人が多く、また肥満傾向を有する患者も多い。その治療には運動療法、食事療法などが基本であるが、それだけでは十分な治療効果が得られない場合が多く、血糖降下薬による薬物療法が必要となる。糖尿病の大部分を占めるNIDDMの主な病因は、(1) 膵臓β細胞からのインスリン分泌の低下と、(2) 末梢グルコース利用細胞のインスリン作用低下(インスリン抵抗性)の2つである〔ディアベーツ・ケア 15, 318-368(1992)〕。

【0005】糖尿病治療薬として最も広く用いられているスルホニルウレア系化合物(グリベンブラミド等)の作用機序は膵臓β細胞からのインスリン分泌の促進作用である。しかし、スルホニルウレア系化合物は副作用として低血糖症を引き起こす場合がある〔バイオチミカ・エト・バイオフィジカ・アクタ 1175, 45-59(1992)〕。また特に肥満状態の糖尿病患者は高インスリン血症を伴うことが多く、この様な患者のインスリン分泌を促進することは体重増加、高血圧症、高脂血症などの好ましくない副作用を引き起こす可能性がある。一方、インスリン分泌促進を介さない、いわゆるインスリン抵抗性改善薬としてトログリタゾン〔ディアベーツ 37, 1549-1558(1988)〕などが注目されたが、重篤な肝障害の副作用のためその使用は制限されている〔ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン 338, 916-917(1998)〕。またその他の糖尿病治療薬として、ビッグアナイド系薬剤、α-グリコシダーゼ阻害剤などがあるが、それぞれ、乳酸アシドーシスや低血糖症などの重篤な副作用がみられることや、血糖低下作用が弱い、肝障害といった欠点を有している。すなわち現状においては、糖尿病の有効な治療薬はいまだ確立されていないと言える。そこで本発明者らは血糖降下作用を有し、従来の糖尿病

治療薬の副作用を回避する糖尿病治療薬を開発するため、新規な作用機序による血糖降下薬の研究を開始した。

【0006】

【課題を解決するための手段】コルチコトロピン放出因子(CRF)は視床下部由来の神経ペプチドである。CRFは視床下部から放出された後、下垂体のCRF受容体に結合する。下垂体でのCRFの主な作用は、下垂体から血中への副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の放出促進である〔サイエンス 218, 377(1982)〕。CRFの刺激により放出されたACTHは、次いで副腎皮質を刺激し種々の副腎皮質ホルモンの産生と分泌を促進する。ここで分泌される種々の副腎皮質ホルモンには、糖質代謝に深く関わるグルココルチコイドなども含まれる〔アナルズ・オブ・ザ・ニューヨーク・アカデミー・オブ・サイエンス 771, 1-18(1995)〕。これらの事実から本発明者らは、CRFの作用に拮抗するいわゆるCRFアンタゴニストが、糖代謝機能異常を改善する作用を有している可能性があると考え、鋭意研究を重ねた。その結果、CRF受容体アンタゴニストが血糖降下作用を有し、糖尿病治療薬として有用であることを見出した。すなわち、本発明はCRF受容体アンタゴニストを有効成分とする糖尿病治療薬に関する。CRF受容体アンタゴニストとしてはCRF受容体に拮抗作用を有するすべての化合物を含む。また、コルチコトロピン放出因子(CRF)はコルチコトロピン放出ホルモン(CRH)、ACTH放出因子あるいはコルチコリベリンと同義であり、本発明のCRF受容体アンタゴニストはCRH受容体アンタゴニスト、ACTH放出因子受容体アンタゴニストおよびコルチコリベリン受容体アンタゴニストも包含する。

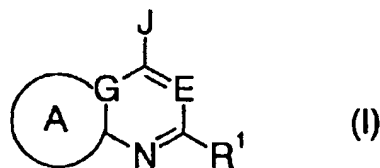
【0007】本発明は以下示す糖尿病治療薬を提供する。

1. CRF受容体アンタゴニストを有効成分とする糖尿病治療薬。

2. CRF受容体アンタゴニストが一般式(I)

【0008】

【化5】



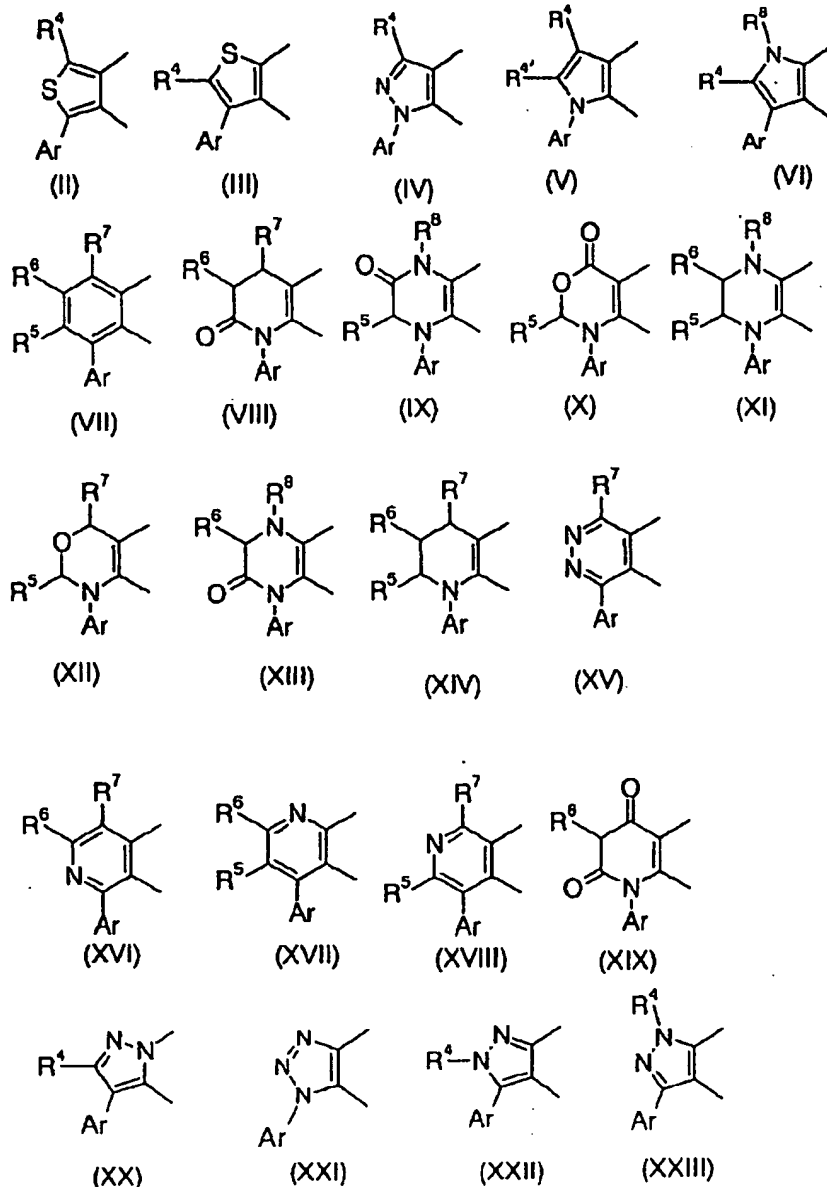
【0009】により表される化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である上記1記載の糖尿病治療薬。上記式中、各記号の定義は次の通りである。EはNまたはC-R⁹ (式中、R⁹ は水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシを示す。)を示す。GはCまたはNを示す。R¹ は水素、アルキル、

シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリル、またはアルキルチオを示す。JはNR² R³ (式中、R² およびR³ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチ

オアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいはR² およびR³ は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。) またはOR¹⁰ (式中、R¹⁰はアルキル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルキルを示す。) で表される基を示す。環Aは下記式 (II) ~ (XXIII)

【0010】

【化6】



【0011】により表される縮合チオフェン環、縮合ピラゾール環、縮合ピロール環、縮合トリアゾール環、縮合ベンゼン環、縮合ピリジン環、縮合ピリダジン環、縮合オキサジン環および縮合ピラジン環部を表す。Arは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン

化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置

換基を1~3個有するか、もしくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。R⁴、R^{4'}、R⁵、R⁶ および R⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。また式(V)において、R⁴、R^{4'} は結合して、-CH=CH-CH=CH-または-CH₂CH₂CH₂CH₂-を形成することもできる。R⁸ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルキルを示す。

【0012】3. 一般式(I)が次に示す範囲の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である上記2記載の糖尿病治療薬。EはNを示す。GはCを示す。R¹ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリルまたはアルキルチオを示す。JはNR²R³ (式中、R² および R³ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいはR² および R³ は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。)を示す。環Aは式(II)または式(VII)で表される基を示す。Arは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1~3個有するか、もしくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。

【0013】4. 一般式(I)が次に示す範囲の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である上記2記載の糖尿病治療薬。EはNを示す。GはCを示す。R¹ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、ヒ

ノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリル、またはアルキルチオを示す。JはNR²R³

³ (式中、R² および R³ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいはR² および R³ は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。)を示す。環Aは式(V)で表される基を示し、R⁴、R^{4'} は結合して、-CH=CH-CH=CH-または-CH₂CH₂CH₂CH₂-を形成する。

【0014】5. CRF受容体アンタゴニストが、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)チエノ

[3,4-d]ピリミジン、その医薬上許容される塩または水和物である上記1記載の糖尿病治療薬。

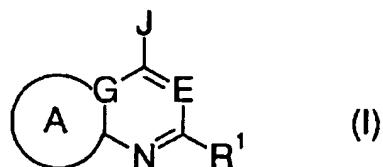
【0015】6. CRF受容体アンタゴニストが、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール、その医薬上許容される塩または水和物である上記1記載の糖尿病治療薬。

【0016】7. CRF受容体アンタゴニストが、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、その医薬上許容される塩または水和物である上記1記載の糖尿病治療薬。

8. 一般式(I)

【0017】

【化7】



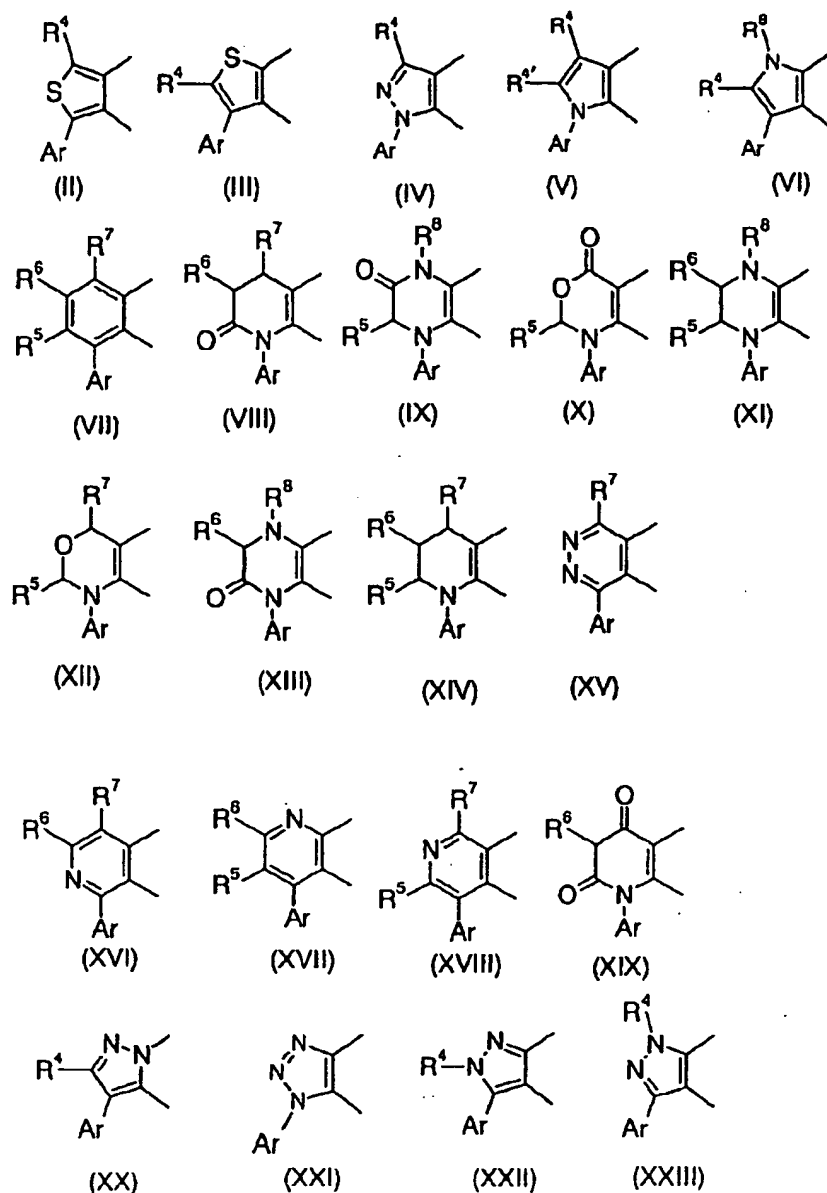
【0018】により表される化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物を有効成分とする糖尿病治療薬。上記式中、各記号の定義は次の通りである。EはNまたはC-R⁹ (式中、R⁹ は水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシを示す。)を示す。GはCまたはNを示す。R¹ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、ヒ

ドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリル、またはアルキルチオを示す。JはNR² R³ (式中、R² およびR³ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラールキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、

アルコシカルボニルアルキルを示すか、あるいはR² およびR³ は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。) またはOR¹⁰ (式中、R¹⁰はアルキル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルキルを示す。) で表される基を示す。環Aは下記式 (II) ~ (XXIII)

【0019】

【化8】



【0020】により表される縮合チオフェン環、縮合ピラゾール環、縮合ピロール環、縮合トリアゾール環、縮合ベンゼン環、縮合ピリジン環、縮合ピリダジン環、縮合オキサジン環および縮合ヒラジン環部を表す。Arは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチ

オ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1~3個有するか、もしくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。R⁴、R⁴'、

R⁵、R⁶ および R⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。また式(V)において、R⁴、R^{4'} は結合して、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を形成することもできる。R⁸ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルキルを示す。

【0021】9. 一般式(I)が次に示す範囲の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である上記8記載の糖尿病治療薬。EはNを示す。GはCを示す。R¹ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフィドリルまたはアルキルチオを示す。JはNR²R³ (式中、R² および R³ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいはR² および R³ は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。)を示す。環Aは式(II)または式(VII)で表される基を示す。Arは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフィドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1~3個有するか、もしくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。

【0022】10. 一般式(I)が次に示す範囲の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である上記8記載の糖尿病治療薬。EはNを示す。GはCを示す。R¹ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアル

キル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフィドリル、またはアルキルチオを示す。JはNR²R³ (式中、R² および R³ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいはR² および R³ は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。)を示す。環Aは式(V)で表される基を示し、R⁴、R^{4'} は結合して、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を形成する。

【0023】11. 一般式(I)の化合物が、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)チエノ[3,4-d]ピリミジン、その医薬上許容されうる塩または水和物である上記8記載の糖尿病治療薬。

【0024】12. 一般式(I)の化合物が、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール、その医薬上許容されうる塩または水和物である上記8記載の糖尿病治療薬。

【0025】13. 一般式(I)の化合物が、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、その医薬上許容されうる塩または水和物である上記8記載の糖尿病治療薬。

【0026】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。一般式(I)における各記号の定義は以下の通りである。R¹、R⁹ におけるアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示し、特にメチルが好ましい。シクロアルキルアルキルとは炭素数1~4のアルキルの末端に炭素数3~8の環状アルキルが置換したものを示し、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数3~8の環状アルキル基を表す。アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等の炭素数1~4のアルコキシを表す。アルキルアミノとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状のアルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルな

どの炭素数3~8のシクロアルキル基を1つ持つモノアルキルアミノ基を示し、たとえばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ等が挙げられる。ジアルキルアミノとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状のアルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキル基から選ばれる同一または異なるアルキル基を2つ持つジアルキルアミノ基を示し、たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノなどが挙げられる。ハロゲン化アルキルとは1~3個のハロゲンが置換した炭素数1~5のアルキル基を示し、たとえばクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。アラルキルとはアリールが炭素数1~5のアルキルに置換したものであって、たとえばベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル等を示す。またアリールに置換基を有するたとえば4-メチルベンジル等も含まれる。アルコキシアリルとは炭素数1~4のアルキルに炭素数1~4のアルコキシが置換したものを示し、メトキシメチル、2-メトキシエチル、エトキシメチル、2-エトキシエチル等が挙げられる。ヒドロキシアリルとはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等、炭素数1~5のアルキル基に水酸基が結合したものを示す。アリールとは置換基を有してもよいフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等を示す。置換基としては、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アシル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ等が挙げられる。ここで、アルキル、アルコキシは前記と同義であり、ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素を示し、アシルとはアセチル、プロピオニル、ベンゾイル等を示す。ヘテロアリールとは2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピラジニル等を示す。ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素を示す。アルキルチオとはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ等の炭素数1~4のアルキルチオを示す。

【0027】R² およびR³ においてアルキルとは炭素数1~10、好ましくは炭素数1~5の直鎖状または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等を表し、エチル、プロピル、ブチルが好ましい。シクロアルキルアルキルとは炭素数1~4のアルキルの末端に炭素数3~8の環状アルキルが置換したものを示し、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペ

ンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数3~8の環状アルキル基を示す。アリールとはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等を示す。ヘテロアリールとは2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピラジニル等を示す。ヒドロキシアリルとはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等炭素数1~5のアルキル基に水酸基が結合したものを表す。アラルキルとはアリールが炭素数1~5のアルキルに置換したものであって、たとえばベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル等を示す。またアリールに置換基を有する4-メチルベンジル等も含まれる。ヘテロアリールアルキルとはピリジルメチル、ピリジリエチル、フリリエチル、フリルメチル、チエニルメチル、チエニリエチル等を示す。アシルとはアセチル、プロピオニル、ブチリル等の炭素数2~5のアルカノイルを示す。アルコキシアリルとは炭素数1~4のアルキルに炭素数1~4のアルコキシが置換したものを示し、メトキシメチル、2-メトキシエチル、エトキシメチル、2-エトキシエチル等が挙げられ、2-メトキシエチルが好ましい。アルキルチオアルキルとは炭素数1~4のアルキルに炭素数1~4のアルキルチオが置換したものを示し、メチルチオメチル、2-メチルチオエチル等が挙げられる。アミノアルキルとは炭素数1~4のアルキルにアミノが置換したものを示し、2-アミノエチル、3-アミノプロピル等が挙げられる。アルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状のアルキルもしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキルを1つ持つモノアルキルアミノ基が炭素数1~5のアルキルに結合したものの、たとえば2-メチルアミノエチル、3-メチルアミノプロピル、3-エチルアミノプロピル等を示す。ジアルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状のアルキルもしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキルから選ばれる同一または異なるアルキルを2つ持つジアルキルアミノ基が炭素数1~5のアルキル基に結合したものの、またはビベリジノ、1-ピロリジニル等のように2つの置換基が結合して隣接する窒素原子と共に環員数4~6の環を形成したジアルキルアミノ基が炭素数2~3のアルキル基に結合したものの、たとえば、2-ジメチルアミノエチル、2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル、2-ビベリジノエチル等を示す。カルボキシアリルとはカルボキシメチ

ル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル等の炭素数1~3のアルキルにカルボキシ基が結合したものを表し、2-カルボキシエチルが好ましい。アルコキシカルボニルアルキルとはそのアルキル部として炭素数1~3のアルキルを有するものであってメトキシカルボニルメチル、2-メトキシカルボニルメチル、3-メトキシカルボニルプロピル、エトキシカルボニルメチル、2-エトキシカルボニルエチル、3-エトキシカルボニルプロピル等を示す。

【0028】また R^2 および R^3 が結合して隣接する窒素原子とともに形成する環とは、1-アジリジノ、ピペリジノ、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、モルホリノ等を表す。 R^2 および R^3 の組み合わせはプロピルとプロピル、ブチルとブチル、ブチルとエチル、シクロプロピルメチルとプロピルが好ましく、とりわけブチルとエチルまたはシクロプロピルメチルとプロピルの組み合わせが特に好ましい。 R^8 、 R^{10} においてアルキルとは炭素数1~10、好ましくは炭素数1~5の直鎖状または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等を表す。シクロアルキルアルキルとは炭素数1~4のアルキルの末端に炭素数3~8の環状アルキルが置換したものを示し、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数3~8の環状アルキル基を示す。

【0029】Arにおいてアリールとはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等を指し、フェニルが好ましい。ヘテロアリールとは、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピラジニル等を表す。Ar上の置換基においてハロゲンとはフッ素、塩素、臭素を示す。アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルのように炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状アルキルを示し、メチル、イソプロピルが好ましい。アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等の炭素数1~4のアルコキシを示す。ハロゲン化アルキルとは1~3個のハロゲンが置換した炭素数1~5のアルキル基を示し、たとえばクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。アルキルチオとはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ等の炭素数1~4のアルキルチオを示す。ヒドロキシアルキルとはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等炭素数1~5のアル

キル基に水酸基が結合したものを示す。アシルとはアセチル、プロピオニル、ブチリル等の炭素数2~5のアルカノイルを示す。アルキルアミノとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5までの直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキル基を1つ持つモノアルキルアミノ基を示し、たとえばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ等が挙げられる。ジアルキルアミノとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキル基から選ばれる同一または異なるアルキル基を2つ持つジアルキルアミノ基を示し、たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノなどが挙げられる。アルコキシアルキルとは炭素数1~4のアルキルに炭素数1~4のアルコキシが置換したものを示し、メトキシメチル、2-メトキシエチル、エトキシメチル、2-エトキシエチル等が挙げられる。アミノアルキルとは炭素数1~4のアルキルにアミノが置換したものを示し、2-アミノエチル、3-アミノプロピル等が挙げられる。アルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5までの直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキル基を1つ持つモノアルキルアミノ基が炭素数1~5のアルキル基に結合したもの、たとえば2-メチルアミノエチル、3-メチルアミノプロピル、3-エチルアミノプロピル等を示す。ジアルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキル基から選ばれる同一または異なるアルキル基を2つ持つジアルキルアミノ基が炭素数1~5のアルキル基に結合したもの、たとえば2-ジメチルアミノエチル、2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル等を示す。

【0030】これらの置換基とアリール、ヘテロアリールを組み合わせたArとしては2, 4, 6-トリメチルフェニル、2-メチル-4-イソプロピルフェニル、2, 6-ジメチル-4-イソプロピルフェニル、2, 6-ジメチル-4-ジメチルアミノフェニル、2, 6-ジメチル-4-クロロフェニル、5-アセチルチオフェン-2-イル、5-イソプロピルチオフェン-2-イル、2, 4, 6-トリメチルピリジン-3-イル、2, 4,

6-トリメチルピリミジン-5-イルが好ましく、特に2, 4, 6-トリメチルフェニル、2, 6-ジメチル-4-イソプロピルフェニル、2, 4, 6-トリメチルピリジン-3-イル、2, 4, 6-トリメチルピリミジン-5-イルが好ましい。

【0031】 R^4 、 R^4' 、 R^5 、 R^6 および R^7 において、ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素を示す。アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルのように炭素鎖1~5の直鎖または分枝鎖状アルキルを示す。シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数3~8の環状アルキル基を表す。アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等の炭素数1~4のアルコキシを示す。アシルとはアセチル、プロピオニル、ブチリル等の炭素数2~5のアルカノイルを示す。アリールとはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等を示す。ヘテロアリールとは2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピラジニル等を示す。アルキルチオとはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ等の炭素数1~4のアルキルチオを示す。ハロゲン化アルキルとは1~3個のハロゲンが置換した炭素数1~5のアルキル基を示し、たとえばクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。ヒドロキシアルキルとはヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル等炭素数1~5のアルキル基に水酸基が結合したものを表す。アルコキシアルキルとは炭素数1~4のアルキルに炭素数1~4のアルコキシが置換したものを示し、メトキシメチル、2-メトキシエチル、エトキシメチル、2-エトキシエチル等が挙げられる。アルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキル基を1つ持つモノアルキルアミノ基が炭素数1~5のアルキル基に結合したものとたとえば2-メチルアミノエチル、3-メチルアミノプロピル、3-エチルアミノプロピル等を示す。ジアルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキル基から選ばれる同一または異なるアルキル基を2つ持つジアルキルアミノ基が炭素数1~5のアルキル基に結合したものとたとえば2-ジメチルアミノエチル、2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル等を示す。

【0032】本発明において医薬上許容しうる塩とは塩

酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸などの無機酸との塩、酢酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、フマル酸などの有機酸との塩があげられる。さらに、水和物(1水和物、2水和物、1/2水和物、3水和物など)も含まれる。またCRF受容体アンタゴニストが不斉原子を含む場合には、ラセミ混合物または光学活性体として用いることができ、さらに少なくとも2個の不斉原子を有する場合には個々のジアステレオマーまたはそれらの混合物をも包含する。また本発明は立体異性体をも包含する。本発明の糖尿病治療薬はインスリン依存型、インスリン非依存型のいずれの糖尿病の治療にも用いることができる。医薬として用いる場合はCRF受容体アンタゴニストまたは一般式(I)の化合物を製剤上許容しうる担体(賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤など)、希釈剤、溶解補助剤などと配合して得られる医薬組成物を通常の方法に従って製剤化して得られる錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤、デポ剤、坐剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができる。経口投与のために錠剤を用いる場合、通常用いられる担体にはショ糖、乳糖、マニトール、マルチトール、デキストラン、コーンスターチ等があり、また通常ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤やパラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤などが加えられる。錠剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。カプセルとして経口投与する場合、有効な希釈剤は乳糖や乾燥コーンスターチである。経口使用のための液剤は、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤、乳化剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。またこれらは甘味付与剤、およびまたは風味剤を加えてもよい。

【0033】皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などの非経口投与の場合は通常、活性成分溶液のpHを適当に調節し、緩衝させたのち滅菌して調製する。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、蒸留水、リンゲル液、等張食塩水などがあげられる。静注使用には溶質の合計濃度を調節し、その溶液が等張的であるようにする。坐剤は、薬物と適当な非刺激性の補形剤、たとえば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造することができる。本明細記載の化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は異なるが、たとえば経口的には約0.01~300mg/人/日、好ましくは約0.1~100mg/人/日投与され、また非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に約0.1~

50mg/人/日、好ましくは0.01~10mg/人/日投与される。しかし、時には上記の投与量を逸脱することが必要であり、投与量は年齢、体重、投与時間、投与方法、薬物の組み合わせ、患者の病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。ある場合には上述の最少量よりも少ない量で十分な治療効果を得ることができる一方、他の場合に上述の最大量を超過しなければ成らない場合もある。また投与は1日の間に数回に分けて行うこともできる。本発明の治療薬の有効成分として使用することができる前記一般式(1)で表される化合物としては、たとえば次のものが挙げられる。

【0034】化合物1

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 1.00 (3\text{H, t}), 1.37 (3\text{H, t}), 1.40 (2\text{H, m}), 1.79 (2\text{H, m}), 1.92 (6\text{H, s}), 2.36 (3\text{H, s}), 2.45 (3\text{H, s}), 3.62 (2\text{H, t}), 3.72 (2\text{H, dd}), 6.96 (2\text{H, s}), 7.37 (1\text{H, d}), 7.82 (1\text{H, d})$

化合物2

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン・1塩酸塩・1水和物、融点135-138℃

化合物3

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-エチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン

化合物4

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点58-61℃

化合物5

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2,5-ジメチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点97-100℃

【0035】化合物6

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点70-72℃

化合物7

6-クロロ-2-メチル-4-ピペリジノ-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点138-142℃

化合物8

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-フェニルキナゾリン、融点74-75℃

化合物9

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(2-メチルフェニル)キナゾリン、
 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 1.00 (3\text{H, t}), 1.35 (3\text{H, t}), 1.44 (2\text{H, m}), 1.78 (2\text{H, m}), 2.21 (3\text{H, s}), 2.48 (3\text{H, s}), 3.63 (2\text{H, t}), 3.72 (2\text{H, dd}), 7.29 (4\text{H, m}), 7.48 (1\text{H, s}), 7.83 (1\text{H, s})$

化合物10

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(2,4-ジメチルフェニル)キナゾリン、

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 1.00 (3\text{H, t}), 1.39 (3\text{H, t}), 1.43 (2\text{H, m}), 1.78 (2\text{H, m}), 2.05 (3\text{H, s}), 2.39 (3\text{H, s}), 2.49 (3\text{H, s}), 3.62 (2\text{H, t}), 3.71 (2\text{H, dd}), 7.09 (3\text{H, m}), 7.47 (1\text{H, d}), 7.83 (1\text{H, d})$

【0036】化合物11

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(4-クロロ-2-メチルフェニル)キナゾリン、

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 0.98 (3\text{H, t}), 1.34 (3\text{H, t}), 1.42 (2\text{H, m}), 1.77 (2\text{H, m}), 2.04 (3\text{H, s}), 2.45 (3\text{H, s}), 3.60 (2\text{H, t}), 3.69 (2\text{H, dd}), 7.14 (1\text{H, d}), 7.23 (2\text{H, m}), 7.42 (1\text{H, s}), 7.82 (1\text{H, s})$

化合物12

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(2,6-ジメチルフェニル)キナゾリン、

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 1.01 (3\text{H, t, } J=7.3\text{Hz}), 1.38 (3\text{H, t, } J=6.8\text{Hz}), 1.44 (2\text{H, m}), 1.87 (2\text{H, m}), 2.05 (6\text{H, s}), 2.44 (3\text{H, s}), 3.63 (2\text{H, t, } J=7.8\text{Hz}), 3.71 (2\text{H, m}), 7.13 (2\text{H, d}), 7.22 (1\text{H, m}), 7.38 (1\text{H, d}), 7.84 (1\text{H, d})$

化合物13

4-(N-ベンジル-N-プロピルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点129-130℃

化合物14

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-6-クロロ-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta = 1.89 (6\text{H, s}), 2.34 (3\text{H, s}), 2.43 (3\text{H, s}),$

3.40 (6H, s), 3.76 (4H, t, J=5.4 Hz), 3.91 (4H, t, J=5.4 Hz), 6.94 (2H, s), 7.37 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=2.4 Hz)

化合物15

6-クロロ-2-メチル-4-モルホリノ-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点203-205℃

【0037】化合物16

6-クロロ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =0.29 (2H, m), 0.61 (2H, m), 0.99 (3H, t), 1.26 (1H, m), 1.84 (2H, m), 1.92 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.55 (2H, d), 3.70 (2H, t), 6.96 (2H, s), 7.38 (1H, s), 7.99 (1H, s)

化合物17

6-クロロ-4-エチルアミノ-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点251-252℃

化合物18

6-クロロ-4-ジエチルアミノ-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点137-138℃

化合物19

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-(2-クロロフェニル)-2-メチルキナゾリン、融点87-88℃

化合物20

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(4-メトキシフェニル)キナゾリン、

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =0.99 (3H, t), 1.35 (3H, t), 1.42 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.61 (2H, t), 3.68 (2H, dd), 3.88 (3H, s), 7.00 (2H, d), 7.62 (1H, s), 7.68 (2H, d), 7.77 (1H, s)

【0038】化合物21

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-メチルキナゾリン、

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ =0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.28 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.30-1.41 (2H, m), 1.76 (2H, tt, J=7.5, 7.8 Hz), 2.3

4 (3H, s), 3.59 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.65 (3H, s), 3.68 (2H, q, J=6.8 Hz), 3.81 (3H, s), 6.59 (1H, dd, J=6.3, 1.9 Hz), 6.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.79 (1H, d, J=2.0 Hz)

化合物22

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチルキナゾリン、

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =1.00 (3H, t), 1.35 (11H, m), 1.78 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.99 (1H, m), 3.61 (2H, t), 3.70 (2H, dd), 7.32 (2H, d), 7.64 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.78 (1H, s)

化合物23

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-(4-クロロフェニル)-2-メチルキナゾリン、

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.36 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.41 (2H, q, J=7.3 Hz), 1.77 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.61 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.70 (2H, d, J=7.3 Hz, J=14.1 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (1H, d, J=2.5 Hz)

化合物24

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-チエノ[3,4-d]ピリミジン、融点105-107℃

化合物25

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)チエノ[3,4-d]ピリミジン、融点90-91℃

【0039】化合物26

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点75-77℃

化合物27

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルピリミジン-5-イル)キナゾリン

化合物28

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルピリミジン-5-イル)キナゾリン

化合物29

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルピリジン-3-イル)キナゾリン

化合物30

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルピリジン-3-イル)キナゾリン

【0040】化合物31

2-アミノ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン

化合物32

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン

化合物33

4-ジプロピルアミノ-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン

化合物34

4-ジブチルアミノ-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン

化合物35

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)チエノ〔3,4-d〕ピリミジン

【0041】化合物36

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)チエノ〔3,4-d〕ピリミジン・3/2フマル酸塩、融点184-186℃(分解)

化合物37

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)チエノ〔3,4-d〕ピリミジン

化合物38

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(ピリジン-3-イル)キナゾリン・塩酸塩、融点178-180℃

化合物39

2-アミノ-4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点192-194℃

化合物40

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-ヒドロキシメチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.00 (3H, t), 1.38 (5H, m), 1.81 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.32 (2H, s), 3.64 (2H, t), 3.74 (2H, dd), 6.91 (2H, s), 7.44 (1H, s), 7.85 (1

H, s)

【0042】化合物41

6-クロロ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メトキシ-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点93-96℃

化合物42

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4,5-b〕インドール、融点90-92℃

化合物43

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4,5-b〕インドール、

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 0.94 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.32 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.39 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.84 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.77 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.85 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 6.90 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.84 (m, 1H)

化合物44

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4,5-b〕インドール、融点100-101℃

化合物45

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4,5-b〕インドール、

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.83 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.37 (s, 6H), 3.74 (t, 4H, J = 6.4 Hz), 4.08 (t, 4H, J = 6.4 Hz), 6.90 (m, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.94 (m, 1H)

【0043】化合物46

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4,5-b〕インドール、融点112-113℃

化合物47

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4,5-b〕インドール、

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 0.20 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.12 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.84 (s, 6H), 2.38 (s,

3H), 2.55 (s, 3H), 3.68 (d, 2H, J=6.3Hz), 3.86 (t, 2H, J=7.4Hz), 6.89 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.90 (m, 1H)

化合物48

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール

化合物49

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-9-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール

化合物50

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール

【0044】化合物51

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2-メチル-9-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール

化合物52

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール

化合物53

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-9-(4-プロモ-2,6-ジメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール

化合物54

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メトキシ-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

化合物55

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メトキシ-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

【0045】化合物56

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メトキシ-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

化合物57

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン・塩酸塩、融点169-170℃

化合物58

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン(WO97/29110)

化合物59

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-3,6-ジメチル-1-(2,4,6-トリメチルフェニル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(WO95/34563)

化合物60

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5-メチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(WO96/35689)

【0046】化合物61

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,6-ジメチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)-5,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b]ピリミジン-7-オン(WO98/08846)

化合物62

8-(1-エチルプロボキシ)-6-メチル-4-(2,4,6-トリメチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b]ピラジン-2-オン(WO98/08846)

化合物63

5-(1-エチルプロボキシ)-7-メチル-1-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-4-オン(WO98/08846)

化合物64

8-(1-エチルプロボキシ)-6-メチル-4-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[2,3-b]ピラジン(WO98/08846)

化合物65

5-(1-エチルプロボキシ)-7-メチル-1-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン(WO98/08846)

【0047】化合物66

8-(1-エチルプロボキシ)-2,6-ジメチル-4-(2,4,6-トリメチルフェニル)-4H-ピリド[2,3-b]ピラジン-3-オン(WO98/08846)

化合物67

5-(1-エチルプロボキシ)-7-メチル-1-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン(WO98/08846)

化合物68

5-(1-エチルプロボキシ)-7-メチル-1-

(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-ピリド
[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジオン (WO98/08846)

化合物69

7-(1-エチルプロボキシ)-5-メチル-3-(
(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-ピラゾロ[1,
5-a]ピリミジン (WO98/08847)

化合物70

7-(1-エチルプロボキシ)-5-メチル-3-(
(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3H-[1,
2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン (WO98/08847)

【0048】また、上記一般式(1)で表されるCRF
アンタゴニストは、たとえば国際特許出願公開WO95/
34563、WO94/13643、WO94/13
677、WO94/13676、WO97/2911
0、WO96/35689、WO98/8846、WO
98/8847などの各公報およびPCT国際特許出願
第PCT/J97/04782号明細書に記載の方法
によって調製される。また、本発明の糖尿病治療薬に使用
できるCRF受容体アンタゴニストには、WO95/
10506号に記載のアニリノピリミジン化合物、WO
94/13661号、WO94/13644号に記載の
ピラゾール化合物、EP659747、EP61176
6号に記載の2-アミノチアゾール誘導体、WO97/
29109号に記載のピラゾロピリミジン誘導体、WO
98/5661号に記載のピリドまたはピリミジン含有
6、6-または6、7-バイサイクリック誘導体、EP
0812831号記載のベンズイミダゾール誘導体、W
O97/35846号記載のアリルオキシまたはアリル
チオ結合ピリジンおよびピリミジン誘導体、WO98/
08821号記載のベンゾピリミジカルボン酸誘導
体、WO97/45421号記載のオキソクマリンまた
はバルビツール酸誘導体、WO97/35580号記載
のアリルオキシまたはアリルチオ置換ピリミジン誘導
体、WO95/33750号記載のアニリノピリミジン
誘導体、WO96/39400号記載のアミノ置換チ
アゾールまたはピリミジンまたはトリアジンまたは
トリアゾール誘導体、WO98/11075号記載のピ
ラジノンまたはトリアジノン誘導体、WO97/146
84号記載のアミノピリジンまたはトリアジン誘導体な
ども含まれる。

【0049】

【実施例】以下、本発明を実施例、実験例および製剤処
方例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何
ら限定されるものではない。

実施例1：化合物24の合成方法

【0050】(1)原料合成例1

2, 5-ジメチル-3H-チエノ〔3, 4-d〕ピリミ
ジン-4-オン2. 5gをトルエンに溶解し、ここにロ

ーソン試薬3. 3gを加え1時間加熱還流する。反応系
を0℃に冷却して生じた結晶を濾取し、トルエン次いで
イソプロピルエーテルで洗浄して、2, 5-ジメチル-
3H-チエノ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-チオン
2. 4gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ=2. 42 (3H,
s), 3. 08 (3H, s), 7. 17 (1H, s),
9. 80 (1H, br)

【0051】(2)原料合成例2

2, 5-ジメチル-3H-チエノ〔3, 4-d〕ピリミ
ジン-4-チオン2. 4gをテトラヒドロフラン(20
ml)-10%水酸化カリウム(20ml)に溶解し、
ここにヨウ化メチル1. 1mlを加える。室温で1時間
攪拌した後、反応系を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水
で洗浄する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した
後溶媒を減圧留去し、2, 5-ジメチル-4-メチルチ
オチエノ〔3, 4-d〕ピリミジン2. 2gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ=2. 62 (3H,
s), 2. 66 (3H, s), 3. 00 (3H, s),
7. 30 (1H, s)

【0052】(3)原料合成例3

2, 5-ジメチル-4-メチルチオチエノ〔3, 4-
d〕ピリミジン2. 2gをキシレン30mlに溶解し、
ここにN-ブチル-N-エチルアミン15mlと触媒量
の酢酸を加え23時間加熱還流下攪拌する。反応系を室
温まで冷却した後水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有
機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾
燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチ
ル-N-エチルアミノ)-2, 5-ジメチルチエノ
〔3, 4-d〕ピリミジン1. 5gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ=0. 88 (3H,
t, J=6. 8Hz), 1. 17 (3H, t, J=6.
8Hz), 1. 25-1. 31 (2H, m), 1. 57
(2H, m), 2. 50 (3H, s), 2. 83 (3
H, s), 3. 53 (2H, t, J=3. 8), 3. 5
8 (2H, q, J=6. 8Hz), 7. 26 (1H,
s)

【0053】(4)原料合成例4

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2, 5-ジメ
チルチエノ〔3, 4-d〕ピリミジン1. 5gを酢酸1
0mlに溶解し、ここに一塩化ヨウ素0. 34mlの酢
酸3ml溶液を加え室温で30分間攪拌する。反応溶液
を水に注ぎ、チオ硫酸ナトリウムを加えて反応を停止し
た後炭酸カリウムで中和する。引き続いてクロロホルム
で抽出し、有機層は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4
-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2, 5-ジメチ
ル-7-ヨードチエノ〔3, 4-d〕ピリミジン1. 7

gを油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=0.86$ (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.18 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), $1.22-1.30$ (2H, m), $1.58-1.62$ (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.61 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.64 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$)

【0054】(5) 化合物24の合成例

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-ヨード-チエノ〔3,4-d〕ピリミジン 1.7g 、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 500mg 、2,4,6-トリメチルフェニルホウ酸 930mg をトルエン (10ml) - エタノール (10ml) - 2M 炭酸ナトリウム水溶液 (10ml) に溶解し、加熱還流下21時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で2回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-チエノ〔3,4-d〕ピリミジン 440mg を得た。本化合物はヘキサンから再結晶することによりさらに精製した。融点 $105-107^\circ\text{C}$

【0055】実施例2：化合物46の合成方法

(1) 原料合成例5

2-ヒドロキシシクロヘキサノン 11.4g と2,4,6-トリメチルアニリン 13.5g の混合物のベンゼン 100ml 溶液に、p-トルエンスルホン酸 0.1g を加え、Dean-Stark水分除去器を取り付けて2時間加熱還流した。理論量の水分を除去した後、 50°C に冷却し、マロニトリル 6.6g を加え、さらに5時間加熱還流した。冷却後、溶媒を留去し、生じた結晶をろ過し、エタノールで洗浄して2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル 17g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.73$ (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 3.71 (brs, 2H), 6.97 (s, 2H)

【0056】(2) 原料合成例6

原料合成例5で得られた2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル 16g のジクロロメタン 100ml 溶液に氷冷下にて、ピリジン 10ml と塩化アセチル 4.7g を加えた。そのまま氷冷下で5時間攪拌した後、反応混合物を氷水に注ぎ、ジクロロメタン層を希塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、2-アセチルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-

-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル 15g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.77$ (m, 4H), 1.92 (s, 6H), 1.95 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 6.43 (brs, 1H), 6.94 (s, 2H)

【0057】(3) 原料合成例7

原料合成例6で得られた2-アセチルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル 15g を85%リン酸 30ml に懸濁し、 130°C に加熱した油浴中で30分間加熱した。反応混合物を冷却後、氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4,5-b〕インドール-4(3H)-オン 9.22g を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.81$ (m, 4H), 1.88 (s, 6H), 2.09 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 6.98 (s, 2H), 12.14 (brs, 1H)

【0058】(4) 原料合成例8

原料合成例7で得られた5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4,5-b〕インドール-4(3H)-オン 9.22g とオキシ塩化リン 30ml の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4,5-b〕インドールを赤色結晶として得た。それをイソプロピルエーテルで洗浄することによって黄色結晶 8.56g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.84$ (s, 6H), 1.86 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 7.01 (s, 2H)

【0059】(5) 化合物46の合成例

ジメチルスルホキシド 20ml に4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4,5-b〕インドール 2g を溶解し、N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミン・塩酸塩 1.8g およびトリエチルアミン 2ml を加え、 100°C にて8時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して油状物を得た。それをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4, 5-b〕インドール1.48gを淡黄色結晶として得た。融点112-113℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ =0.20 (m, 2H), 0.53 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, J =7.4Hz), 1.10 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.86 (s, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 3.49 (d, 2H, J =6.3Hz), 3.68 (t, 2H, J =7.4Hz), 6.96 (s, 2H)

【0060】実施例3：化合物57の合成方法

WO94/13676号公報の実施例5に記載の方法に従って4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2, 5-ジメチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン・塩酸塩、融点169-170℃を合成した。

【0061】実験例1：CRF受容体親和性試験

[^{125}I] (Tyr^0) r/hCRF (アマシャム株式会社) 結合カ試験をCRF受容体高発現細胞を用い、シンチレーション・プロキシミティ・アッセイ (SPA) 法により行った。ヒトCRF1受容体高発現細胞より調製したミクロソーム分画をアッセイバッファー (50mM Tris-HCl, 2mM EGTA, 10mM 塩化マグネシウム, 0.1%ウシ血清アルブミン, pH7.4) に懸濁して実験に用いた。次にミクロソーム懸濁液に濃度既知の試験化合物とヨウド化チロシン r/hCRF (最終濃度0.25nM) およびWheat germ Agglutinin SPAビーズ (アマシャム株式会社) を加え、室温で90分間インキュベートした。その後、室温に60分間静置し、プレートカウンター (1450 Micro Beta PLUS: ファルマシアバイオテック株式会社) にて放射能活性を測定した。本発明化合物のヒトCRF1受容体に対する結合力はヨウド化チロシン r/hCRF をその部位から置換する能力によって評価されるものであり、 IC_{50} 値 (nM) で表される。化合物24、46、57の試験例を表1に示す。

【0062】表1

試験化合物	IC_{50} (nM)
化合物24	14
化合物46	42
化合物57	14

【0063】実験例2：細胞内cAMP産生を指標としたアンタゴニスト活性

実験はモレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology) 第45巻、878頁 (1994年) に記載の方法に準じて行った。マウスCRF1受容体高発現細胞をアッセイバッファー (250mM シュクロース, 75mM Tris-HCl, pH7.4, 12.5mM 塩化マグネシウム, 1.5mM EDTA, 1mM ジチオトレイトール, 0.2mM 亜硫酸ナトリウム, 100mM IBMX (3-イソブチル-1-メチルキサンチン)) に懸濁して実験に用いた。次に細胞懸濁液に濃度既知の試験化合物を加え、37℃で5分間プレインキュベーションした。引き続き r/hCRF (終濃度1nM) を加え、37℃で3分間インキュベーションした。その後100℃に3分間加熱して反応を停止した。この懸濁液を遠心し、上清のcAMP濃度をサイクリックAMPキット「ヤマサ」(ヤマサ醤油株式会社) を用いて定量した。本発明化合物のマウスCRF1受容体に対するアンタゴニスト活性は r/hCRF によるcAMP産生を抑制する能力によって評価されるものであり、 IC_{50} (nM) で表される。化合物24、57の試験例を表2に示す。

【0064】表2

試験化合物	IC_{50} (nM)
化合物24	13
化合物57	41

【0065】以上の実験から、一般式 (I) の化合物がヒト型のCRF受容体に対しアンタゴニスト活性をもつことが示された。またCRF受容体アンタゴニスト活性を有する化合物の糖尿病治療薬としての効果は、以下に示す実験から明らかである。

【0066】実験例3：CRFアンタゴニストを遺伝的肥満性糖尿病モデルマウスに経口および腹腔内投与した際の血糖降下作用

経口投与用として5% Tween 80 (3118-15, DIFCO)、腹腔内投与用として5% Tween 80 (3118-15, DIFCO) を含む生理食塩液 (大塚生食注、株式会社大塚製薬工業) を媒体として用い、被験物質 (1および10mg/ml) をC57BL/KsJ-db/db Jcl (雄、10週齢、日本クレア株式会社) に1日1回、2週間投与した。投与開始1週目までは経口投与を行い、それ以降2週目までは腹腔内投与を行った。血糖値の追跡を尾先端より採血した血液の血糖値を、投与開始から41日目まで測定することにより行った。その結果、CRFアンタゴニストを投与した群には、溶媒のみを投与した群と比較して有意に

血糖値の低下がみられた。図1に化合物24を用いた実験の結果を、図2に化合物57を用いた実験の結果を示す。数値は各群5匹の平均値で表した。薬物投与群と溶媒投与群との比較にはスチューデントのt検定を用いた。 $*$: $P < 0.05$, $**$: $P < 0.01$

【0067】実験例4: CRFアンタゴニストを遺伝的肥満性糖尿病モデルマウスに経口投与した際の血糖降下作用

0.5%HPMC (メトロース、信越化学工業株式会社) または5%Tween 80 (208-03525、和光純薬工業株式会社) を媒体として用い、被験物質 (0.1、1および10mg/ml) をC57BL/KsJ-db/dbJcl (雄、10週齢、日本クレア株式会社) に1日1回、5週間、経口投与した。投与開始2週目までは0.5%HPMCを、それ以降5週目までは5%Tween 80を媒体とした。血糖値の追跡は尾先端より採血した血液の血糖値を、投与開始から9週目まで測定することにより行った。その結果、CRFアンタゴニストを投与した群には、溶媒のみを投与した群と比較して有意に血糖値の低下がみられた。図3に代表的な実験例として、化合物46を用いた実験の結果を示す。数値は各群4匹の平均値で表した。薬物投与群と溶媒投与群との比較にはダネット検定を用いた。 $*$: $P < 0.05$

【0068】実験例5: インスリン分泌促進作用

実験はバイオケミカル・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ、140,616-625 (1986) に記載の方法に準じて行う。HIT-T15細胞を10%ウシ胎児血清 (HyClone) を含むRPMI 1640培地 (日本製薬株式会社) で3日間培養する。0.2%ウシ血清アルブミン (SIGMA) を含むKrebs-Ringer 炭酸緩衝液 (118.5mM NaCl, 4.74mM KCl, 2.54mM CaCl_2 , 1.19mM MgSO_4 , 1.19mM KH_2PO_4 , 25mM NaHCO_3 , 10mM HEPES [2-(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル)エタンスルホン酸], pH7.4) (以下KRBB) で洗浄した後、0.2%ウシ血清アルブミンを含むKRBBで30分間、前培養する。0.2%BSAを含むKRBBにグルコース添加 (16.7mM) または非添加した条件下で各化合物を添加 (10 μ M) し、60分間培養した後、上清を回収する。培養上清中のインスリン量をELISA (株式会社シバヤギ) により測定する。

【0069】実験例6: インスリン作用増強作用

実験はエンドクリノロジー、137,4706-4712 (1996) に記載の方法に準じて行う。3T3-L1繊維芽細胞 (大日本製薬) を10%ウシ胎児血清 (Gibco BRL、以下FCS) を含むDulbecco's modified Eagle's 培地 (Gi-

bco BRL, DMEM) (以下、培地1) で24wellプレート (Falcon 3047) を用い、5% CO_2 下、37℃で培養し、コンフルエントとする。10 μ g/mL インスリン (ウシ膵臓製、和光純薬工業株式会社)、0.25 μ g/mL デキサメサゾン (和光純薬工業株式会社) および0.5mM 3-イソブチル-1-メチルキサンチン (SIGMA) を含む培地1をwell当たり1mL加えて48時間、さらに10 μ g/mL インスリンを含む培地1に交換して48時間、5% CO_2 下、37℃で培養し脂肪細胞へ分化させる。脂肪細胞を1mLの培地1で4日間培養し、グルコース取込実験に使用する。被験物質をジメチルスルホキシドに溶解し、1 μ Lを各wellに添加し、グルコース取込実験終了まで培地あるいは反応液中に共存する。4日後、37℃のリン酸緩衝溶液 (PBS) で3回洗浄し、血清を含まないDMEMで5% CO_2 下、37℃で3時間培養する。さらにKrebs-Ringer リン酸緩衝液 (130mM NaCl, 5mM MgCl_2 , 1.3mM CaCl_2 , 1.3mM MgSO_4 , 1.0mM Na_2HPO_4 , pH7.4、以下KRP) で1回洗浄し、KRPを0.94mL添加し、37℃で培養する。10分後にインシュリンを1 μ Mになるように添加し (600 μ g/mL溶液を0.01mL添加)、20分間培養する。 [^3H] 2-デオキシ-D-グルコース (Amersham) および2-デオキシ-D-グルコース (和光純薬工業株式会社) を最終濃度が1 μ Ciおよび1mMになるように添加 (20 μ Ci/mL、20mMグルコース溶液を0.05mL添加) し、37℃で10分間培養する。培養上清を除去し、氷冷したPBSで2回洗浄した後、1N NaOHを0.55mL添加し、細胞を溶解し、液体シンチレーションカウンターを用いて、放射能濃度を測定する。細胞への2-デオキシ-D-グルコース取込量 (放射能濃度) を被験物質の存在下および非存在下で比較する。すなわち、インスリン存在下での被験物質添加時と非添加時のグルコース取込量の差をインスリン受容体感受性に及ぼす被験物質の効果とし、インスリン非存在下での差を、被験物質のbasalグルコース取込量に及ぼす作用とする。何れも、(被験物質存在/被験物質非存在) $\times 100$ で表示する。

【0070】実験例7: 3T3-L1細胞に対する脂肪細胞分化促進作用 (インスリン抵抗性改善作用)

3T3-L1細胞 (1 $\times 10^4$ 細胞/mL) を24穴コラーゲンコートプレートで10%牛胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) を用いてコンフルエントになるまでインキュベーター内 (37℃、5% CO_2) で培養した。培地を吸引除去し、10 μ g/mL インスリン、2.5 μ g/mL デキサメタゾンおよび0.5mmol/L 3-イソブチル-1-メチルキサンチンを含むDMEMで2日間培養後、インスリンを加

えたDMEMにかえてさらに2日間培養し、その後DMEMのみで4～5日間培養を続けた。試験化合物は分化開始時より添加した。細胞をリン酸緩衝液で2回洗浄後細胞を破碎し、液中のトリグリセライド量をトリグリセ

ライドE-テストワコー（和光純薬）を用いて定量した。化合物46、57の試験例を表3に示す。

【0071】

表3

試験化合物		TG contents(mg/well)	% of control
Control		22±2	100
化合物46	0.1 mmol/L	26±1	120 ± 6
	1 mmol/L	33±2	149 ± 8
	10 mmol/L	71±2	325 ± 11
化合物57	0.1 mmol/L	27±2	123 ± 11
	1 mmol/L	35±2	159 ± 8
	10 mmol/L	71±3	322 ± 12

【0072】製剤処方例1

CRF受容体に対するアンタゴニスト活性を有する化合物50mgを乳糖98mgとトウモロコシデンプン45mg、ヒドロキシプロピルセルロース3mgと練合機中で十分に練合する。練合物を200メッシュの篩に通し、50℃で乾燥し、さらに24メッシュの篩に通す。タルク3mgおよびステアリン酸マグネシウム1mgと混合し、直径9mmの杵を用いて重量200mgの錠剤を得る。この錠剤は必要に応じ、糖衣またはフィルムコート処理することができる。

【0073】

【発明の効果】上記実験例により、CRF受容体アンタ

ゴニストが糖尿病モデル動物に対し、血糖降下作用を有することが示された。したがって、CRF受容体アンタゴニストあるいはCRF受容体アンタゴニスト活性を有する一般式(I)の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物は、新規な作用機序による血糖降下作用を有し、従来の糖尿病治療薬に見られる副作用を回避した糖尿病治療薬として有用である。

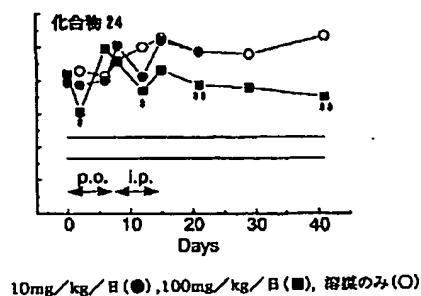
【図面の簡単な説明】

【図1】化合物24の血糖降下作用を示す図である。

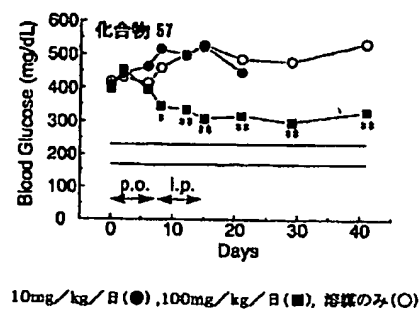
【図2】化合物57の血糖降下作用を示す図である。

【図3】化合物46の血糖降下作用を示す図である。

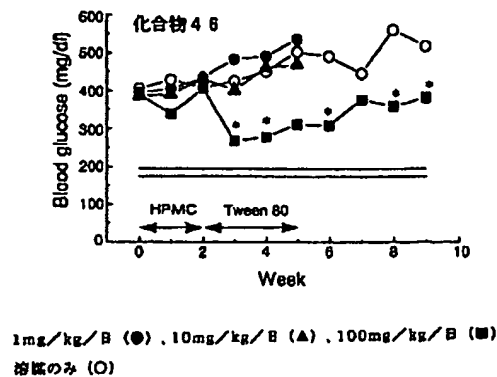
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int. Cl. 7	識別記号	F I	コード (参考)
A 6 1 K 31/519		A 6 1 K 31/505	6 0 6
31/5365		31/535	6 0 3
// C 0 7 D 239/94		C 0 7 D 239/94	
401/04		401/04	
471/04	1 0 1	471/04	1 0 1
	1 0 6		1 0 6 C
	1 1 4		1 1 4 A
	1 1 7		1 1 7 Z
	1 2 0		1 2 0
487/04	1 4 0	487/04	1 4 0
495/04	1 0 5	495/04	1 0 5 Z
498/04		498/04	1 1 2 T

(72)発明者 後藤 信治
大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 吉
富製薬株式会社創薬研究所内

(72)発明者 天野 雄策
大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 吉
富製薬株式会社創薬研究所内